PCT' WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENAR	BEIL.	AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49843
A61K 9/00	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE (22) Internationales Anmeldedatum: 20. März 1999 (30) Prioritätsdaten: 198 14 256.0 31. März 1998 (31.03.98) (71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELL [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (72) Erfinder: TRITTHART, Wolfram; Reihenhausweg 6 Wolfsberg (AT). PISKERNIG, Mario, André; Ma A-9431 St. Stefan (AT).	I SCHAI (DE).	GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassener Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: SOLID, QUICK DISSOLVING CETTRIZINE FORMULATIONS
- (54) Bezeichnung: FESTE, SCHNELLZERFALLENDE CETIRIZIN-FORMULIERUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to quick dissolving fizzy formulations for oral applications, containing cetirizine or its pharmaceutically compatible salts, a fizzy base consisting of at least one organic, edible acid and/or the salts thereof, alkali or alkaline earth carbonates or hydrogen carbonates and optionally pharmaceutically tolerable adjuvants.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, welche Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthalten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Мопасо	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
ВВ	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belanis	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
1							

Feste, schnellzerfallende Cetirizin-Formulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, schnellzerfallende Cetirizin-Brauseformulierungen in Form von Löstabletten, Disperstabletten oder löslichen Granulaten.

Cetirizin, ein 4-(Diphenylmethyl)-piperizino-alkoxy-essigsäure-Derivat mit antiallergischer und spasmolytischer Wirkung wird in EP 058 146 beschrieben. In EP 294 993, WO 92/02212 und EP 357 369 werden Cetirizin-Formulierungen zur kontrollierten oder kontinuierlichen Freisetzung von Cetirizin in Form von Tabletten und Kapseln beansprucht. Orale oder nasale Formulierungen, beispielsweise in Form von Hustensaft werden in WO 94/08551 aufgezeigt.

Cetirizin-Lösungen zur Anwendung am Auge und in der Nase werden in EP 605 203 beschrieben. Orale Applikationsformen umhüllt mit mindestens einer Schicht eines flüchtigen Aromastoffes, wie Menthol (WO 94/25009) sowie gefriergetrocknete Dosierungsformen mit einer taste-masked Matrix (EP 636 365) sind in der Patentliteratur zu finden.

In EP 548 356 werden multipartikuläre Tabletten mit einer Zerfallsgeschwindigkeit in der Mundhöhle oder auf der Zunge von weniger als 60 Sekunden beansprucht, die den Wirkstoff in Form von umhüllten Mikrokristallen oder Mikrogranulaten insbesondere zur Maskierung des Geschmacks, enthalten.

In WO 95/07070 wird ein Brausegranulat zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung auf der Basis von Calciumcarbonat und Zitronensäure aufgezeigt, wobei 5 - 20 Gewichtsteile der Zitronensäure durch wenigstens eine andere essbare Säure, wie Apfelsäure ersetzt sind.

In EP 636 364 wird eine sehr schnell auflösende Dosierungsform, welche aus Wirkstoffpartikeln, die mit einem taste-masked-Stoff, einem wasserlöslichen kombinierbaren Carbohydrat und einem Binder umhüllt sind, beschrieben.

2

Der Zerfall der Tablette erfolgt innerhalb von 30 Sekunden nach der oralen Applikation im Mund, so daß die umhüllten Wirkstoffpartikel von dem Patienten geschluckt werden können, bevor der Wirkstoff freigesetzt wird.

Als Carbohydrate werden beispielsweise Mannitol, Dextrose oder Lactose und als taste-masked-Stoff Cellulose-Acetate oder Hydropropylmethylcellulose eingesetzt.

In EP 525 388 werden Lutsch- oder Kautabletten beansprucht, die im wesentlichen das zweibasische Alkali- und/ oder Erdalkalisalz einer dreibasischen essbaren organischen Säure, insbesondere Zitronensäure, sowie vorzugsweise eine nur teilweise zum Alkali- und/oder Erdalkalisalz reagierte essbare organische Säure, insbesondere Apfelsäure und weitere Hilfsstoffe enthalten. Damit soll der fade Nachgeschmack von bereits bekannten Lutsch- oder Kautabletten vermieden werden. Besonders die Verhinderung des kreidigen Geschmackes von Mineralstoff-Lutsch- oder Kautabletten wird beschrieben. Eine Verminderung von bitterem Geschmack wurde jedoch nicht beobachtet.

Cetirizin-Hydrochlorid hat als Wirkstoff einen sehr bitteren Geschmack und ist für schnellzerfallende, feste Zubereitungen nicht gut geeignet.
Cetirizin-Brauseformulierungen sind deshalb auch im Stand der Technik nicht bekannt.

Es besteht aus verschiedensten Gründen jedoch ein Bedürfnis, pharmazeutische Brausezubereitungen in Form von Lös- und Disperstabletten, insbesondere auf einer calciumhaltigen Grundlage beruhend, auf den Markt zu bringen. Einerseits können insbesondere ältere Menschen Probleme mit der Einnahme von Tabletten haben, andererseits gibt es viele Patienten mit Schluckbeschwerden.

Bestimmte schnellzerfallende Brauseformulierungen haben auch den Vorteil, daß sie bequem unterwegs ohne Flüssigkeitszufuhr eingenommen werden können.

3

Die gleichzeitige Zufuhr des Mineralstoffes Calcium mit Antihistaminika ist bei der Behandlung von Allergien von großem Vorteil.

Die Maskierung des bitteren Geschmacks von Cetirizin bereitet besondere Probleme. So zeigt eine wäßrige Lösung von Cetirizin Hydrochlorid einen unangenehm bitteren Geschmack.

Durch Zugabe geeigneter taste-masked-Stoffe, wie beispielsweise im EP 636 364 oder US 5,178,878 beschrieben, gestaltet sich das Herstellungsverfahren komplizierter. Hinzu kommt, daß die Dispergierbarkeit mikroverkapselter Wirkstoffe deutlich erschwert wird.

Nachteilig ist weiterhin, daß neben dem eigentlichen Wirkstoff eine Vielzahl von Hilfsstoffen für die Zubereitung einer derartigen Formulierung notwendig sind.

Derzeit am Markt befindlich sind Filmtabletten sowie orale Lösungen. Die Filmschicht dient hierbei zur Maskierung des bitteren Geschmackes. Die Lösungen enthalten große Mengen von Sorbitol (450 mg Sorbitol auf 1 mg Cetirizin).

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neuartige und therapeutisch vorteilhafte feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen für Cetirizin bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, enthaltend Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder -hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe, zum Gegenstand hat.

Durch Zugabe von Wasser zu den erfindungsgemäßen Lös- oder Disperstabletten bzw. löslichen Granulaten entsteht unter Entwicklung von CO₂-Gas eine Lösung

4

oder Suspension, welche sehr einfach, auch für Patienten mit Schluckbeschwerden, eingenommen werden kann.

Diese Lösung besitzt überraschenderweise bereits einen angenehmen Geschmack. Dies äußert sich besonders bei calciumhaltigen Brausezubereitungen in lösbarer Form.

Die rasch zerfallende Tablette kann auch direkt im Mund zerfallend zur Anwendung gebracht werden.

Eine schnelle Freigabe des Wirkstoffes ist hierbei von besonderer Bedeutung, um einen raschen Wirkungseintritt zu gewährleisten.

Im Stand der Technik sind Brausezubereitungen für verschiedene Wirkstoffe und Vitamine bekannt. Diese Brausezubereitungen enthalten in der Regel ein CO₂-abgabefähiges Mittel sowie ein die Abgabe von CO₂-induzierendes Mittel. Als CO₂-abgabefähiges Mittel werden bevorzugt Alkalicarbonate oder Alkalihydrogencarbonate wie Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat eingesetzt. Als Mittel zur Induzierung der CO₂-Abgabe werden essbare organische Säuren, oder deren saure Salze, welche in fester Form vorliegen und sich ohne vorzeitige CO₂-Entwicklung mit dem Wirkstoff und den anderen Hilfsstoffen zu Granulaten oder Tabletten formulieren lassen, eingesetzt.

Als essbare organische Säuren können beispielsweise Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure verwendet werden.

Pharmazeutisch annehmbare saure Salze sind beispielsweise in fester Form vorliegende Salze von mehrbasischen Säuren, in denen mindestens noch eine Säurefunktion vorhanden ist, wie Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogen- phosphat oder Mononatrium- oder Dinatriumcitrat.

5

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß die alleinige Verwendung eines brausenden Systems insbesondere auf einer Calciumgrundlage zu einer Geschmacksmaskierung des Wirkstoffes Cetirizin führt.

Damit ist die beschriebene, aufwendige Umhüllung der einzelnen Wirkstoffkristalle zur Maskierung des bitteren Geschmacks des Cetirizins nicht erforderlich. Dadurch ist es erstmals möglich, Brausezubereitungen für die bei allergischen Erkrankungen sehr gut wirksame Substanz Cetirizin bereitzustellen.

Es war für einen Fachmann nicht naheliegend, derartige feste, schnellzerfallende Cetirizin-Formulierungen zu entwickeln, da der bittere Geschmack des Cetirizins dies eher verbot.

Eigene Untersuchungen haben beispielsweise ergeben, daß 10 mg Cetirizin, gelöst in 60 ml Wasser einen bitteren Geschmack aufweisen (Abbildung 1).

Löst man die erfindungsgemäße Formulierung in der gleichen Menge Wasser, ist die Lösung wohlschmeckend und kann vom Patienten problemlos eingenommen werden, wodurch sich die Compliance deutlich verbessert.

Cetirizin ist von der chemischen Struktur eine organische Säure, die zu einer Stimulation der H₂ -Rezeptoren und damit zu einer Steigerung der Magensaftsekretion führen kann. Die Pufferwirkung der erfindungsgemäßen Brauseformulierung könnte daraus ergebende Nebenwirkungen vermeiden.

Die Erfindung betrifft bevorzugt Cetirizin-Brauseformulierungen mit einer Brausegrundlage aus:

- a) Mischung aus Calciumcarbonat mit einer organischen essbaren Säure
- Mischung aus Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und einer organisch essbaren Säure
- Mischung von Natriumhydrogencarbonaten, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure.

6

Die Cetirizin-Lös-oder Disperstablette beziehungsweise das lösliche Granulat enthält 5 mg bis 20 mg Cetirizin und 50 - 5000 mg, vorzugsweise 500 - 3000 mg, einer Brausegrundlage.

Die Brausegrundlage enthält vorzugsweise 100 - 500 mg Calciumionen, in Form von Calciumcarbonat und 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die Brausegrundlage 50 - 2000 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 200 mg Natriumcarbonat sowie 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder 20 - 500 mg Weinsäure. Eine weitere bevorzugte Zusammensetzung der Brausegrundlage besteht aus 50 - 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 100 mg Natriumcarbonat und 50 - 750 mg Calciumcarbonat und 100 - 1500 mg Zitronensäure.

Beim Dispergieren der erfindungsgemäßen Cetirizin-Disperstablette kommt es ebenfalls zu einer CO₂-Bildung, die den Zerfall der Tablette noch beschleunigt. Gegenüber der Löstablette ist hierbei jedoch eine verminderte Brauseaktivität zu beobachten.

Die Herstellung der Lös-/Disperstablette kann nach bekannten Verfahren zur Herstellung von Brausegrundlagen erfolgen. Beim Getrenntbettverfahren erfolgt eine Granulierung der sauren Bestandteile mit einer Lösung beispielsweise aus Zitronensäure in Wasser oder Polyvinylpyrrolidon in Wasser oder Alkohol. Für den Calciumbestandteil kann auch direkt tablettierbares Calciumcarbonat zugemischt werden. Natriumcarbonat-Hydrogencarbonat sowie Erdalkalicarbonat-Bestandteile können auch getrennt granuliert werden. Die sonstigen Tablettierhilfsstoffe werden homogen eingearbeitet und die Masse auf einer entsprechenden Presse tablettiert.

Es können aber auch andere Verfahren wie die alkoholische Granulierung von sauren und alkalischen Bestandteilen mit Bindemittellösungen, z.B. PVP oder Zuckeralkohole zu entsprechendem Produkt führen. Mehrfach beschrieben sind auch andere Granulierverfahren wie z. B. die Topogranulation.

7

Die erfindungsgemäßen Cetirizin-Formulierungen können zusätzlich Aromastoffe und Süßstoffe sowie bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol, Natriumbenzoat, Adipinsäure und Silicondioxid enthalten.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen sollen anhand von Beispielen näher erläutert werden, ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel 1	mg	BRAUSETABLETTE
Cetirizin HCL Brausebasis Mannitol FG Pharmatose DCL 21 Pfefferminzaroma	10 890 60 70 <u>10</u> 1.040	
Die Brausebasis bestehend aus:		
Zitronensäure Natriumhydrogencarbonat Natriumcarbonat Natriumcitrat Ascorbinsäure Saccharin-Natrium	558,5 200 100 0,5 25 <u>6</u> 890	
Beispiel 2	mg	LÖSTABLETTE
Cetirizin Natriumhydrogencarbonat Zitronensäure Ascorbinsäure Natriumcarbonat Saccharin Natrium	10 200 443 25 100 6	

60

70

Mannitol

Lactose

Beispiel 3	mg	LÖSLICHES GRANULAT
Cetirizin Natriumhydrogencarbonat Zitronensäure Calciumcarbonat Ascorbinsäure Natriumcarbonat Saccharin Natrium Mannitol Lactose	10 200 730 230 25 50 4 60 70 1.379	GRANULAT
Beispiel 4	mg	LÖSTABLETTE
Cetirizin Natriumhydrogencarbonat Weinsäure Natriumcarbonat Saccharin Natrium Mannitol Lactose	5 200 454 100 6 100 <u>40</u> 905	
Beispiel 5	mg	LÖSTABLETTE
Cetirizin Natriumhydrogencarbonat Zitronensäure Calciumcarbonat Aspartame Natriumcarbonat Mannitol	10 186 491 130 6 35 120 978	

Beispiel 6 Cetirizin Calciumcarbonat Zitronensäure Avicel Mannitol Maltodextrin Aspartame Aroma	mg 10 750 805 42 625 15 3 20 2.270	LÖSLICHES GRANULAT
Beispiel 7 Cetirizin Calciumcarbonat Polyvinylpyrrolidon Zitronensäure Avicel Maltodextrin Xylitol Aspartame Saccharin Natrium Aroma Maisstärke	mg 5 500 20 270 20 18 500 2 1 15 60 1.411	DISPERSTABLETTE
Beispiel 8 Cetirizin Calciumcarbonat Polyvinylpyrrolidon Zitronensäure Avicel Mannitol Maltodextrin Aspartame Aroma	mg 10 500 17 160 15 430 18 2 15 1.167	DISPERSTABLETTE

Beispiel 9	mg	DISPERSTABLETTE
Cetirizin Calciumcarbonat Zitronensäure Avicel Mannitol Maltodextrin Aspartame gehärtetes Rizinusöl Aroma	10 300 32 17 250 6 1 21 8 645	
Beispiel 10	mg	kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin Calciumcarbonat Ethocel Aerosil Mannit Zitronensäure Maltodextrin Avicel Aspartame Aroma Pfefferminz Aroma Orange	5 750 37 100 1.130 123 23 87 5 8 70 2.338	
Beispiel 11	mg	kaubare DISPERSTABLETTE
Cetirizin Calciumcarbonat Ethocel Aerosil Mannit Zitronensäure Maltodextrin Avicel Aspartame Aroma Pfefferminz Aroma Orange	10 750 37 100 1.130 123 23 87 5 8 70 2.343	

11 kaubare Beispiel 12 mg **DISPERSTABLETTE** 5 Cetirizin 750 Calciumcarbonat 37 Eudragit E Aerosil 100 Mannit 1.130 123 Zitronensäure Maltodextrin 23 87 Avicel 5 Aspartame 8 Aroma Pfefferminz Aroma Orange 70 2.338 kaubare Beispiel 13 mg **DISPERSTABLETTE** 10 Cetirizin 750 Calciumcarbonat Ethocel 37 100 Aerosil 1.130 Mannit 123 Zitronensäure Maltodextrin 23 87 Avicel Aspartame 5 Aroma Pfefferminz 8 70 Aroma Orange 2.343

12

Patentansprüche

- Feste, schnellzerfallende Brauseformulierungen zur oralen Anwendung, enthaltend Cetirizin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Salze, eine Brausegrundlage bestehend aus mindestens einer organischen essbaren Säure und/oder deren Salze, Alkali- und/oder Erdalkalicarbonaten oder hydrogencarbonaten und gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.
- 2. Brauseformulierungen nach Anspruch 1 in Form von Löstabletten, Disperstabletten oder löslichen Granulaten.
- Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 und 2 enthaltend 5 mg bis
 20 mg Cetirizin oder dessen pharmazeutisch wirksamen Salze und 50 5000 mg, vorzugsweise 500 3000 mg einer Brausegrundlage.
- 4. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage aus einer Mischung aus Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure besteht.
- Brauseformulierungen nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise aus 50 - 2000 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 200 mg Natriumcarbonat sowie 20 - 1500 mg Zitronensäure und/oder 20 -500 mg Weinsäure besteht.
- 6. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage eine Mischung aus Calciumcarbonat und einer organisch essbaren Säure enthält.

- 7. Brauseformulierungen nach Anspruch 6 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise 100 500 mg Calciumionen in Form von Calciumcarbonat und 20 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze enthält.
- 8. Brauseformulierungen nach den Anprüchen 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage aus einer Mischung aus Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat und einer organisch essbaren Säure besteht.
- Brauseformulierungen nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, daß die Brausegrundlage vorzugsweise 50 - 500 mg Natriumhydrogencarbonat, 20 - 100 mg Natriumcarbonat, 50 - 750 mg Calciumcarbonat und 100 - 1500 mg Zitronensäure und/oder deren Salze enthält.
- 10. Brauseformulierungen nach Anpruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organisch essbare Säuren Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure Ascorbinsäure, Maleinsäure oder Zitronensäure verwendet wird.
- 11. Brauseformulierungen nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise Zitronensäure verwendet wird.
- 12. Brauseformulierungen nach Anpruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Aromastoffe und Süßstoffe sowie bekannte pharmazeutische Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol, Natriumbenzoat, Adipinsäure, Silicondioxid enthalten sein können.

Abbildung 1

1/1

KONSUMENTEN-GESCHMACKSTEST CETIRIZIN-Formulierungen

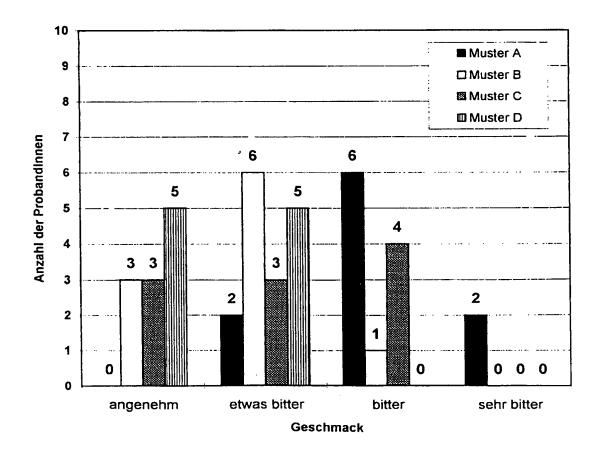
Getestete Formulierungen:

Muster A = 10 mg Cetirizin + 60 ml Wasser

Muster B = 10 mg Cetirizin + "Natrium-Basis" + 60 ml Wasser

Muster C = 10 mg Cetirizin + "Calcium-Basis" (Aroma 1) + 60 ml Wasser

Muster D = 10 mg Cetirizin + "Calcium-Basis" (Aroma 2) + 60 ml Wasser



... INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 99/00799

A. CLASSIF	FICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/00	,	
A	Library (Cara to Classification (IDC) as to both policinal classific	antion and IPC	
	International Patent Classification (IPC) or to both national classific SEARCHED	auth and IPO	
	SEARCHEU cumentation searched (classification system followed by classificat	ion symbols)	
IPC 6	A61K		
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields so	arched
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data b	ase and, where practical, search terms used)
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	elevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 10994 A (BOOTS CO PLC ;VAU KENNETH DONALD (GB); PRICE IAN A (GB);) 26 May 1994 (1994-05-26) the whole document	GHAN SHLEY	1-12
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD 7 July 1987 (1987-07-07) the whole document	ET AL)	1-12
Α	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD) 21 December 1995 (1995-12-21)		
A	WO 95 23591 A (PROCTER & GAMBLE) 8 September 1995 (1995-09-08))	
Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	i in annex.
° Special c	ategories of cited documents :	"T" later document published after the int	emational filing date
	nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the	
"E" earlier	document but published on or after the international	invention "X" document of particular relevance; the	claimed invention
	ent which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the d	ot be considered to ocument is taken alone
	n is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an it	nventive step when the
	nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	document is combined with one or ments, such combination being obvi	ore other such docu- ous to a person skilled
	nent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	in the art. "&" document member of the same paten	t family
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international se	earch report
li.	7 September 1999	16/09/1999	
Name and	mailing address of the ISA	Authorized officer	
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fischer, W	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/DE 99/00799

	nt document n search report		Publication date		atent family nember(s)	Publication date
WO 9	9410994	A	26-05-1994	AU ZA	5466094 A 9308539 A	08-06-1994 23-05-1994
US 4	 1678661	 А	07-07-1987	AT	381451 A	27-10-1986
•		••		AT	345083 A	15-03-1986
				CH	662926 A	13-11-1987
				DE	3434774 A	02-05-1985
				FR	2552308 A	29-03-1985
				GB	2148117 A,B	30-05-1985
				IT	1178516 B	09-09-1987
				JP	1855300 C	07-07-1994
				JP	60092378 A	23-05-1985
				SE	462014 B	30-04-1990
				SE	8404841 A	29-03-1985
WO S	9534283	A	21-12-1995	AU	7185294 A	05-01-1996
				EP	0624364 A	17-11-1994
				JP	9501955 T	25-02-1997
				AT	140621 T	15-08-1996
				DE	59400446 D	29-08-1996
				ES	2091654 T	01-11-1996
				US	5527540 A	18-06-1996
WO	9523591	Α	08-09-1995	US	5458879 A	17-10-1995
				AU	702889 B	11-03-1999
				AU	1968395 A	18-09-1995
				BR	9506982 A	16-09-1997
				CA	2183746 A	08-09-1995
				CN	1143317 A	19-02-1997
				CZ	9602573 A	16-04-1997
				. EP	0748212 A	18-12-1996
				FI	963421 A	02-09-1996 28-04-1997
				HU	75151 A	28-10-1997 28-10-1997
				JP	9510703 T	
						24-09-1995
				NO NZ	963673 A 282537 A	03-09-1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00799

A. KLASSII	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 6	A61K9/00		
		likation and dor IDV	
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassi RCHIERTE GEBIETE	ination and deriff it	
	rter Mindestprüfstoff (Klassifikatlonssystem und Klassifikationssymbole)	
IPK 6	A61K		
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	eit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na	ne der Datenbank und evtl. verwendate S	uchbagriffe)
,			
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		Date Assessed No.
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
Α	WO 94 10994 A (BOOTS CO PLC ; VAUGH KENNETH DONALD (GB); PRICE IAN ASH	IAN	1-12
<u> </u>	(GB);) 26. Mai 1994 (1994-05-26)	1661	
	das ganze Dokument		
A	US 4 678 661 A (GERGELY GERHARD 17. Juli 1987 (1987-07-07)	ET AL)	1-12
	das ganze Dokument		
Α	WO 95 34283 A (GERGELY GERHARD)		
ļ	21. Dezember 1995 (1995-12-21)		
A	WO 95 23591 A (PROCTER & GAMBLE) 8. September 1995 (1995-09-08)		
	8. September 1995 (1995-09-00)		
	altere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu tnehmen	X Slehe Anhang Patentfamilie	
1	•	T" Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritätsdatum veröffentlich	n internationalen Anmeldedatum t worden list und mit der
aber	fentlichung, die den allgemeinen Stand-der Technik definiert, rnicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu Erfindung zugrundeliegenden Prinzips	ır zum Verständnis des der
Anm	es Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen leidedatum veröffentlicht worden ist	Theorie ängegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bede kann allein aufgrund dieser Veröffentli	utung; die beanspruchte Erfindung
sche	fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- sinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer eren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden	erlinderischer Tätigkeit beruhend betra	achtet werden
soll o	oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie geführt)	kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung mi	keit beruhend betrachtet t einer oder mehreren anderen
"O" Veröf eine	Mentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann	1 Verbindung gebracht wird und
"P" Veröf dem	ffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach i beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselbe	
Datum de	as Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Ro	ecnerchenberichts
	7. September 1999	16/09/1999	
Name und	d Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevolimächtigter Bedlensteter	
	Europäischee Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo ni,	Tiochen !!	
1	Fax: (+31-70) 340-2040, 1X: 31 051 apo III,	Fischer, W	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlic. igen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 99/00799

	echerchenberich rtes Patentdoku		Datum der Veröffentlichung		tglied(er) der atentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO	9410994	Α	26-05-1994	AU	5466094 A	08-06-1994
				ZA	9308539 A	23-05-1994
US	4678661	Α	07-07-1987	AT	381451 A	27-10-1986
				AT	345083 A	15-03-1986
				CH	662926 A	13-11-1987
				DE	3434774 A	02-05-1985
				FR	2552308 A	29-03-1985
		•		GB	2148117 A,B	30-05-1985
				IT	1178516 B	09-09-1987
				JP	1855300 C	07-07-1994
				JP	60092378 A	23-05-1985
				SE	462014 B	30-04-1990
				SE	8404841 A	29-03-1985
WO	9534283	Α	21-12-1995	AU	7185294 A	05-01-1996
				EP	0624364 A	17-11-1994
				JP	9501955 T	25-02-1997
				AT	140621 T	15-08-1996
				DE	59400446 D	29-08-1996
				ES	2091654 T	01-11-1996
				US	5527540 A	18-06-1996
WO	9523591	Α	08-09-1995	US	5458879 A	17-10-1995
				AU	702889 B	11-03-1999
				AU	1968395 A	18-09-1995
				BR	9506982 A	16-09-1997
				CA	2183746 A	08-09-1995
				CN	1143317 A	19-02-1997
				CZ	9602573 A	16-04-1997
				EP	0748212 A	18-12-1996
				FI	963421 A	02-09-1996
				HU	75151 A	28-04-1997
				JP	9510703 T	28-10-1997
				NO	963673 A	03-09-1996
				NZ	282537 A	24-09-1995